

- stress induces immediate-early gene expression in rat heart via activation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoreceptors // Am.J.Physiol. – 1999. – Vol. 227 (Heart Circ.Physiol.). – P. H1553-1561.
49. Van Gool J., Van Vugt H., Helle M. e.a. The relation among stress, adrenalin, interleukin-6 and acute phase proteins in the rat // Clin. Immunol. Immunopathol.-1990.- Vol. 57.- P. 200-204.
50. Zhou D.A., Kusnecov W., Shurin M.R. e.a. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin-6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Endocrinology. - 1993.- Vol.133.- P. 2523-2530.

Поступила 09.01.2001г.  
Принята в печать 01.03.2001г.

© ШЕБЕКО В.И., 2002

## РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ ФЕНОТИПА ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ: ОТ ХАОСА К ПОРЯДКУ

ШЕБЕКО В.И.

Витебский государственный медицинский университет,  
Кафедра патофизиологии

**Резюме.** Современные исследования продемонстрировали, что внутриклеточное редокс-состояние регулирует сигнальные пути в эукариотических клетках. Редокс-состояние клеток поддерживается внутриклеточными редокс-регулирующими молекулами, включающими тиоредоксин, глутаредоксин, пероксиредоксины и др. В этом обзоре обсуждаются механизмы редокс-регуляции фенотипа эндотелиальных клеток.

**Ключевые слова:** редокс-регуляция, эндотелий, NF- $\kappa$ B, воспаление, комплемент.

**Abstract.** Recent studies have shown that cellular signal pathways are regulated by the intracellular redox state. Cellular redox status is maintained by intracellular redox-regulating molecules, including thioredoxin, glutaredoxin, peroxiredoxins and others. In this review we discuss the mechanisms of redox regulation of endothelial cells phenotype.

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что фенотип эндотелиоцитов кровеносных сосудов характеризуется выраженной динамичностью, несмотря на действие механизмов

клеточной памяти о состоянии достигнутой цитодифференцировки [14]. Динамический характер фенотипа эндотелиоцитов определяется, прежде всего, тем, что они функционируют в условиях постоянного влияния «избыточного» количества физиологических «сигналов». Причем такие «сигналы» имеют как физическую (например, напряжение

**Адрес для корреспонденции:** 210023,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный  
медицинский университет, кафедра патофизиологии  
- Шебеко В.И.

сдвига), так и химическую природу. Более того, эндотелиоциты испытывают воздействия еще и патогенных факторов, поступающих в кровоток или образующихся в крови и сосудистой стенке. Поэтому для формирования современных представлений об особенностях функционирования эндотелиальных клеток в физиологических и патологических условиях важно понять, как эти клетки способны «разобраться» в «хаосе» действующих на них сигналов, и что определяет специфичность вектора ответа эндотелиоцитов в тех или иных условиях. Попытка понять механизм, определяющий динамический характер фенотипа эндотелиоцитов, может оказаться плодотворной, если рассмотреть роль изменения редокс-состояния эндотелиальных клеток в этих процессах. По нашему мнению, именно механизмы кратковременной и долговременной редокс-регуляции фенотипа эндотелиоцитов определяют не только возможность или невозможность их ответа на тот или иной стимул, но также регулируют длительность такого ответа и определяют характерные особенности вектора ответа.

### **Редокс-регуляция фенотипа эукариотических клеток**

В течение последнего десятилетия было установлено, что в отличие от высоких концентраций активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительное повреждение протеинов, липидов и нуклеиновых кислот, промежуточные концентрации АФК через механизмы внутриклеточной сигнализации вовлечены в регуляцию клеточной пролиферации, межклеточной адгезии, метаболизма, хемотаксиса, иммунного ответа, мышечного сокращения, апоптоза и др. [5, 7, 17]. Оказалось также, что АФК образуются в клетках (дополнительно к постоянному базальному образованию) в ответ на взаимодействия различных лигандов, таких, как гормоны, факторы роста и цитокины со своими клеточными рецепторами, причем лиганд-опосредованная передача внутриклеточного сигнала может блокироваться антиоксидантами [5, 22]. Зна-

чит, АФК вполне могут сами выполнять функцию вторичных посредников в процессе передачи внутриклеточного сигнала, а также могут оказывать существенное влияние на механизмы передачи внутриклеточных сигналов. Эти экспериментальные результаты позволили сформулировать концепцию, в соответствии с которой редокс-регуляция (регуляция, опосредованная изменением функциональных свойств протеинов и, возможно, других внутриклеточных молекул через их окисление/восстановление), рассматривается в качестве одного из фундаментальных механизмов регуляции функции эукариотических клеток [25].

Ряд биологически активных протеинов, играющих ключевую роль в процессах внутриклеточной сигнализации и регуляции экспрессии генов, характеризуется высокой чувствительностью к действию АФК в концентрациях значительно ниже тех, которые способны вызывать их окислительное повреждение. В список редокс-чувствительных молекулярных мишеней входят факторы транскрипции, протеинкиназы, фосфатазы, регуляторы внутриклеточного метаболизма кальция, протеины ионных каналов плазматической мембраны и мембран внутриклеточных органелл, молекулярные шапероны, компоненты убикитин-зависимого протеолиза белков и целый ряд других биологически активных молекул [7, 22].

Установлено, что  $\text{CH}_2\text{-SH}$  группы цистеиновых остатков этих протеинов играют роль «редокс-сенсоров» [13, 21]. Однако в условиях нормальной функции восстанавливающих систем клетки - тиоредоксина, глутатиона и пероксиредоксинов, роль «редокс-сенсоров» играют не все, а только некоторые тиоловые группы протеинов, отличающиеся очень высокой чувствительностью к окислению [30]. Последний факт представляется очень важным, так как позволяет допустить вполне специфическое действие незначительного окислительного стресса на клетку, несмотря на потенциальную возможность диффузного влияния окислителей на протеины, вследствие присутствия в их структуре достаточ-

но большого количества SH-групп. Структурная идентичность ряда компонентов системы редокс-регуляции у прокариотов и эукариотов доказывает фундаментальность роли этой системы в регуляции клеточных функций [30]. Совершенно очевидно, что изменение редокс-состояния протеинов представляет собой более древний способ регуляции их функции по сравнению с таковым, обеспечиваемым через фосфорилирование/дефосфорилирование. Важность роли единичного цистеинового остатка протеинов в механизмах редокс-регуляции функции клеток продемонстрирована для факторов транскрипции AP-1, NF- $\kappa$ B, c-Myc, p53, pRB2c, ряда протеинкиназ и фосфотириозиновых фосфатаз [13, 21, 22]. Например, связывание протеинов FOS и JUN с ДНК регулируется через окисление/восстановление сульфгидрильной группы единичного цистеинового остатка, локализованного в специализированном домене этих протеинов. Восстановление цистеинового остатка в AP-1 тиоредоксином и ядерным редокс-фактором - Ref-1 стимулирует связывание AP-1 с ДНК [12]. Считается, что окисление цистеинового остатка в молекуле протеинов может приводить не только к образованию дисульфидных связей, но и к обратимому образованию сульфеновой (S-OH) и сульфиновой (S-OOH) ионных групп [22]. Примечательно, что замена Cys-154 в FOS-протеине или Cys-272 в JUN-протеине на сериновый остаток сопровождается увеличением способности AP-1 связываться с ДНК, но при этом утрачивается редокс-контроль над активностью AP-1 [12].

Важнейшая роль в механизмах регуляции фенотипа эндотелиоцитов (как и любых других клеток) принадлежит тиоредоксину, глутаредоксину, пероксиредоксинам и системе глутатиона [25, 30, 32]. Тиоредоксин представляет собой НАДФН-зависимую дисульфидоксидоредуктазу, которая регулирует выраженность окисления тиоловых групп протеинов [25]. Таким же свойством обладают глутаредоксин и, возможно, пероксире-

доксина [30]. В процессе восстановления тиоловых групп протеинов цистеиновые остатки тиоредоксина, глутаредоксина и пероксиредоксинов окисляются (рис. 1). Регенерация окисленных форм названных веществ зависит от функции тиоредоксинредуктазы, НАДФН и низкомолекулярных тиолвосстанавливающих веществ, таких, как глутатион, цистеин и тиоглицерол [32]. Анализ существующих данных о механизмах редокс-регуляции функции протеинов позволяет нам прийти к выводу о возможности существования нескольких взаимосвязанных циклов в механизмах такой регуляции (рис. 1). Понимая упрощенность схемы, представленной на рисунке 1, мы все же можем считать ее вполне полезной, в частности, для лучшего представления о причинах, способных вызывать нарушения в системе редокс-регуляции функции клеток. Так, эта схема показывает, что нарушение редокс-регуляции функции эндотелиоцитов может быть связано не только с возникновением в этих клетках окислительного стресса. Мы склонны также считать, что нарушение редокс-регуляции фенотипа эндотелиоцитов может зависеть еще от уменьшения образования в клетках тиоредоксина, глутаредоксина, пероксиредоксинов и глутатиона, и, кроме того, от снижения эффективности протекания процесса регенерации окисленных форм названных веществ (рис. 1). Исходя из представления о том, что N-ацетилцистеин легко проникает в клетки и затем, превращаясь в цистеин, определяет скорость синтеза глутатиона, а также и эффективность превращения окисленных форм пероксиредоксинов в восстановленные формы, можно предположить, что это вещество способно оказывать существенное влияние на механизмы редокс-регуляции клеточных функций. Некоторые доказательства справедливости такого мнения уже получены в наших экспериментах [1]. Можно также утверждать, что N-ацетилцистеин представляет собой весьма перспективное терапевтическое средство, способное препятствовать нарушению функции клеток из-за изменения регуляции их редокс-состояния.

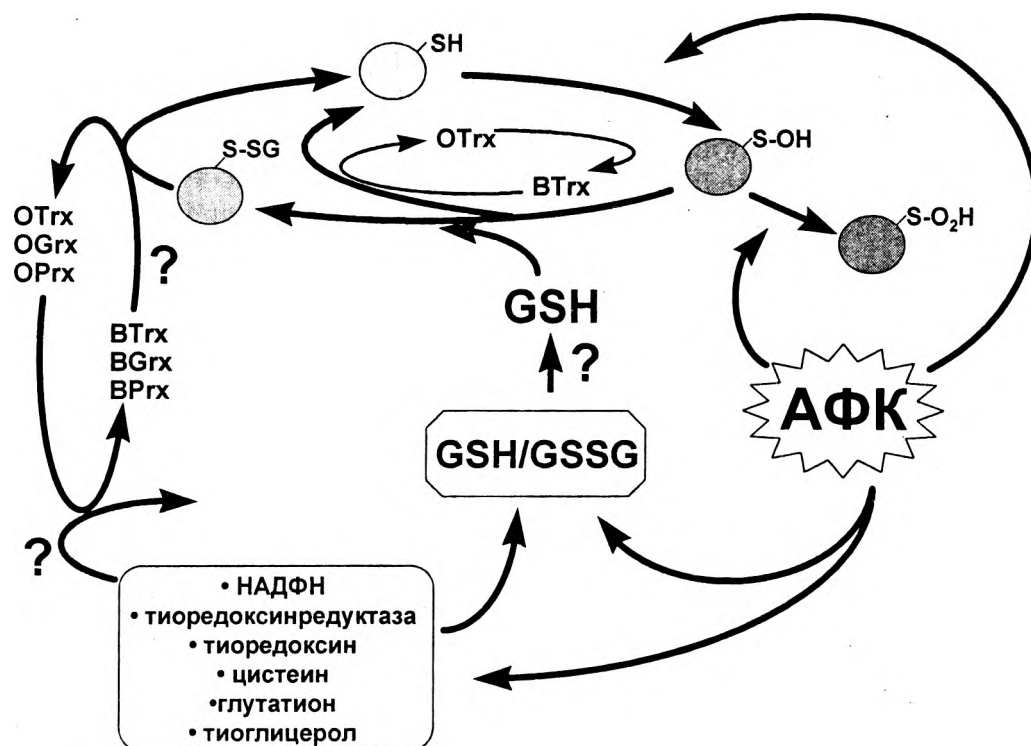


Рис. 1. Механизмы, контролирующие редокс-состояние протеинов. При повышении образования АФК происходит окисление редокс-чувствительных цистеиновых остатков в молекулах протеинов с образованием сульфеновой (S-OH) и сульфеновой (S-O<sub>2</sub>H) ионных групп. Восстановление окисленных сульфидрильных групп протеинов зависит от эффективности функционирования глутатиона (GSH), тиоредоксина (Trx), глутаредоксина (Grx) и пероксиредоксинов (Prx). Активность же последних определяется эффективностью превращения их окисленных форм (OTrx, OGrx, OPrx) в восстановленные (BTrx, BGrx, BPrx). Поэтому состояние системы редокс-регуляции функции эукариотических клеток зависит от ряда составляющих, что обозначено на рисунке вопросительными знаками.

## НАДФН-оксидаза эндотелиоцитов

АФК образуются в эндотелиоцитах, как и в других эукариотических клетках, главным образом в митохондриях в процессе переноса электронов по дыхательной цепи. Считается, что скорость образования супероксида в митохондриях составляет примерно 1 - 2% от общей скорости переноса электронов от НАДН к кислороду [24, 28]. Другими, менее важными источниками базального образования АФК в клетках являются некоторые оксидазы, пероксидазы, циклооксигеназа, липоксигеназа, а также аутоокисление ряда веществ, в частности, катехоламинов, флавинов и ферродоксина [12]. Однако есть основания считать, что особое значение в механизмах редокс-регуляции функции эндотелиоцитов в норме и при патологии принадлежит НАДФН-оксидазе. Исключительно интересно то, что р91phox, один из компонентов цитохрома b558 НАДФН-оксидазы присутствует только в ми-

елоидных клетках и эндотелиоцитах [6, 16]. В то же время, р22phox - другой компонент названного цитохрома, присутствует во многих клетках у млекопитающих [19]. Гладкомышечные клетки кровеносных сосудов содержат гомолог р91phox - тох1 [19]. Значит, состав НАДФН-оксидазы эндотелиоцитов вполне напоминает таковой нейтрофилов. Этот факт представляется нам важным, так как позволяет допустить сходство механизмов активации НАДФН-оксидазы эндотелиоцитов и нейтрофилов при действии ряда биологически активных веществ, в том числе продуктов активации системы комплемента [4]. Следует также отметить, что НАДФН-оксидаза является главным источником постоянного образования супероксида в эндотелиоцитах и активность этого фермента может существенно увеличиваться в некоторых ситуациях, например, при действии ангиотензина-2 [6, 8, 16]. Вместе с тем выяснилось, что существует генети-

ческий полиморфизм генов, кодирующих компоненты НАДФН-оксидазы в клетках сосудистой стенки. Причем некоторые генетические варианты такого полиморфизма могут predisposing, например, к более тяжелому течению ишемической болезни сердца [9]. Это, по нашему мнению, можно объяснить более высокой базальной активностью НАДФН-оксидазы или более легкой ее активацией.

### Редокс-состояние эндотелиоцитов и настройка систем внутриклеточной сигнализации

Многие из протеинов, вовлеченные в механизмы внутриклеточной сигнализации, относятся к группе редокс-чувствительных, причем этот список постоянно увеличивается [7, 22]. Невольно возникает вопрос: можно ли объяснить некоторые различия ответа эндотелиоцитов на один и тот же стимул качественными особенностями настройки

систем внутриклеточной сигнализации, обеспечиваемой через механизмы редокс-регуляции функции таких протеинов? Если на этот вопрос отвечать утвердительно, тогда можно считать, что редокс-состояние эндотелиоцитов является одним из важнейших внутриклеточных параметров, которые определяют специфичность вектора ответа клетки в различных условиях (рис. 2). Попробуем рассмотреть этот вопрос на примере того, как может изменяться роль тирозиновых фосфатаз в механизмах внутриклеточной сигнализации. Установлено, что активный центр всех тирозиновых фосфатаз имеет сходное строение и содержит цистеиновый остаток, необходимый для каталитической активности [10]. Причем окисление этого цистеинового остатка, вероятно, приводящее к образованию сульфеновой ионной группы (S-OH), инактивирует тирозиновые фосфатазы [13, 21]. В базальных условиях, при низкой продукции АФК, выраженность инактивации тирозиновых фосфатаз

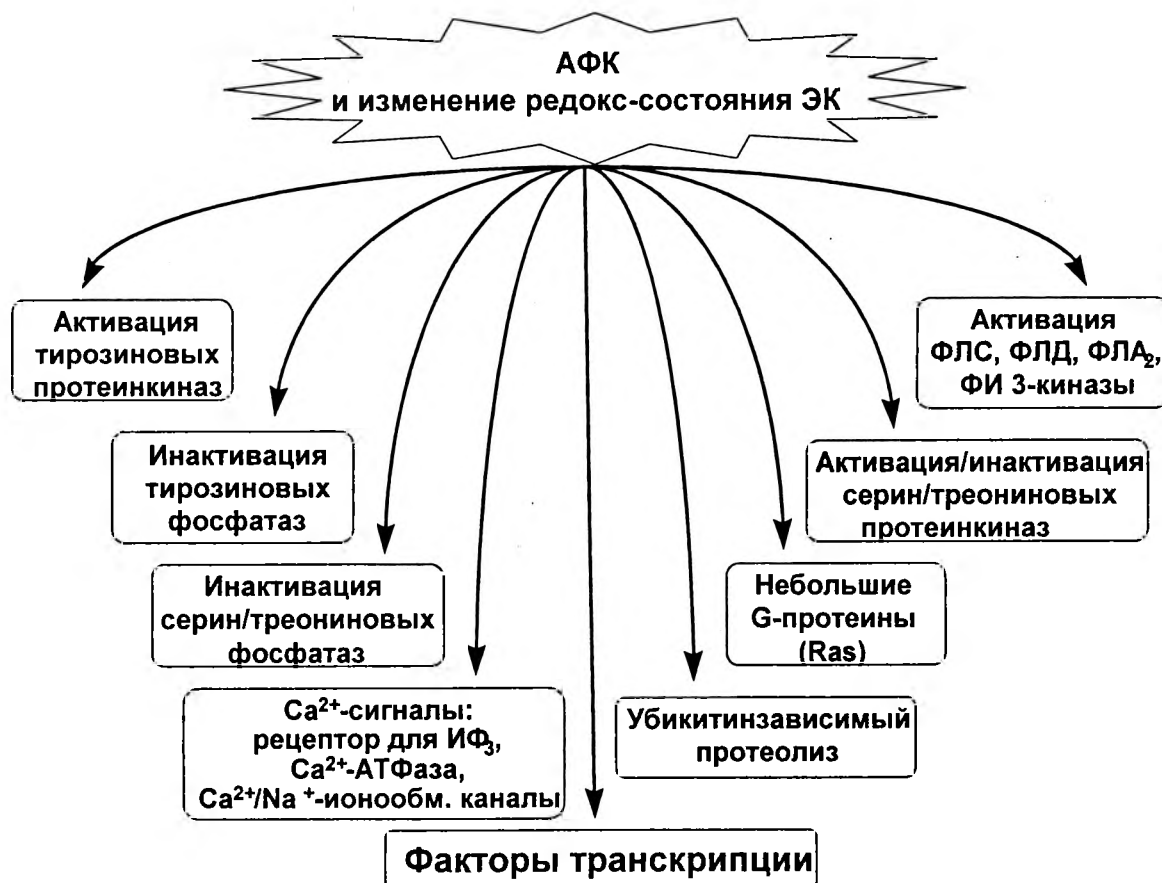


Рисунок 2. Множественность механизмов влияния внутриклеточного редокс-состояния на сигнальные пути в эукариотических клетках (сокращения: ФЛС, ФЛД, ФЛА2 – фосфолипаза С, Д и А<sub>2</sub>, соответственно; ФИ-3 киназа – фосфоинозитид-3-киназа; ИФ<sub>3</sub> – инозитолтрифосфат)

незначительна. Поэтому активность тирозиновых фосфатаз превышает таковую тирозиновых протеинкиназ [17]. Однако при повышении образования активных форм кислорода в клетках или при поступлении в клетку пероксида водорода увеличивается окислительная инактивация тирозиновых фосфатаз и баланс изменяется в пользу преобладания активности тирозиновых протеинкиназ. Восстановление же активности тирозиновых фосфатаз будет зависеть от эффективности восстановления сульфгидрильной группы цистеинового остатка глутатионом, тиоредоксином и, возможно, пероксиредоксинами. В то же время, содержание восстановленных форм глутатиона, тиоредоксина и, возможно, пероксиредоксинов зависит от скорости регенерации их окисленных форм, определяемой активностью глутатионредуктазы, тиоредоксинредуктазы, а также содержанием цистеина и тиоглицерола. Из этого следует, что даже при одинаковом увеличении образования активных форм кислорода длительность и выраженность подавления активности тирозиновых фосфатаз, а значит, и характер изменения баланса между тирозиновыми протеинкиназами и тирозиновыми фосфатазами будет существенным образом зависеть от исходного состояния механизмов редокс-регуляции функции эндотелиоцитов. Правильность приведенного рассуждения можно подтвердить, в частности, тем, что активация митогенактивируемых протеинкиназ, а также факторов транскрипции AP-1 и NF-kB, действительно зависит от исходного редокс-состояния клеток [12, 22]. Тот факт, что N-ацетилцистеин и иммобилизационный стресс приводят к сходному изменению регуляции тонуса коронарных сосудов, также указывает на зависимость характера ответа клеток от их первоначального редокс-состояния [1].

### **Некоторые механизмы нарушения редокс-состояния эндотелиоцитов**

Вероятно, важнейшим механизмом нарушения редокс-состояния эндотелиоцитов следует считать повышение активности НАДФН-оксидазы. Можно допустить, что

повышение образования компонентов НАДФН-оксидазы и/или повышение ее активности опосредовано, в частности, действием ангиотензина-2, осциллирующего напряжения сдвига, окисленных форм липопротеинов низкой плотности, некоторых факторов роста и цитокинов, а также продуктов активации системы комплемента - C5a, C5b-9 и iC5b6789 [3, 4, 19].

Существенное значение в нарушении редокс-состояния эндотелиоцитов может принадлежать активным формам кислорода, освобождающимся из стимулированных нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Пероксид водорода не имеет заряда и может легко проходить через мембрану эндотелиоцитов, а супероксид, вероятно, может проникать в эндотелиальные клетки через анионные каналы [22].

По нашему мнению, существует еще три важных механизма нарушения редокс-состояния эндотелия. Первый механизм реализуется через повышение продукции активных форм кислорода в эндотелиоцитах вследствие связывания с ними ксантиноксидоредуктазы, циркулирующей в крови [11]. Отметим, что уровень ксантиноксидоредуктазы и ее субстрата - гипоксантина значительно возрастает, например, при дыхательном дистресс-синдроме взрослых. Второй механизм нарушения редокс-состояния эндотелиоцитов зависит от образования активных форм кислорода вследствие прикрепления миелопероксидазы, освобождающейся из активированных нейтрофилов, к эндотелиоцитам [18]. Еще один механизм нарушения редокс-состояния эндотелия, вероятно, опосредован локальным образованием ангиотензина-2 по нейтрофилзависимому пути [2]. При освобождении из азурофильных гранул активированных нейтрофилов эластазы и катепсина G не только проренин превращается в ренин, но и осуществляется прямой протеолиз ангиотензиногена под действием катепсина G с образованием ангиотензина-1 и ангиотензина-2. Кстати, активированные системой комплемента тучные клетки также могут стимулировать локальную продукцию ангиотензина-2 вследствие

прямого протеолиза ангиотензиногена, освобождающейся из них химазой [2]. Далее, ангиотензин-2 способен активировать НАДФН-оксидазу эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов адвентициального слоя [8, 23].

### **Редокс-регуляция фенотипа эндотелиоцитов и воспаление**

Механизмы, определяющие повышение активности воспалительного процесса в зонах хронического воспаления, пока еще плохо изучены. Вместе с тем, клинический опыт показывает, что самые различные по своей природе факторы способны стимулировать воспалительный процесс в таких очагах. Возможно ли, беря за основу данные о механизмах редокс-зависимой регуляции фенотипа клеток, лучше понять процессы, наблюдающиеся в зонах хронического воспаления?

Ключевая роль в механизмах повышения активности клеток в зонах хронического воспаления, несомненно, принадлежит семейству факторов транскрипции NF-kB. Это семейство факторов транскрипции обеспечивает быстрое повышение экспрессии ряда генов, кодирующих образование веществ, стимулирующих развитие воспаления: молекул клеточной адгезии для лейкоцитов, хемокинов, цитокинов, факторов роста, ингибитора активатора плазминогена-1, тканевого тромбопластина, индуцируемой изоформы NO-синтазы, циклооксигеназы 2-го типа, 5- и 12-липоксигеназы и др. [20, 27, 29]. Представляется важным в рамках поставленного вопроса обратить внимание на то обстоятельство, что большинство, а возможно даже все активаторы NF-kB способны стимулировать образование активных форм кислорода в клетках [31]. Значит, нарушение редокс-состояния клеток в зонах хронического воспаления может представлять собой универсальный механизм активации воспалительного процесса, в частности, через стимуляцию NF-kB. Можно предполагать, что в клетках очага хронического воспаления существует очень неустойчивое состояние

механизмов редокс-регуляции активности генома. Поэтому при самых различных условиях, например, при простуде или чрезмерном переутомлении может достаточно легко нарушаться редокс-состояние клеток очага хронического воспаления, вызывая активацию их генома с последующим образованием веществ, стимулирующих воспалительный процесс. Важная роль в стимуляции воспалительного процесса может принадлежать также активации системы комплемента вследствие изменения редокс-состояния клеток, присутствующих в очаге воспаления [4]. Эти рассуждения позволяют нам считать, что поиск способов регуляции редокс-состояния клеток очага воспаления может оказаться достаточно перспективным в лечении хронического воспаления.

### **Заключение**

В настоящее время лишь только начинает определяться характер влияния механизмов редокс-регуляции на фенотипические свойства как эндотелиоцитов, так и любых других клеток животного организма. Однако даже те немногие сведения о биологической роли механизмов редокс-регуляции, имеющиеся в мировой литературе, позволяют нам прийти к выводу об исключительной их важности в определении «настройки» внутриклеточных систем сигнализации, а значит, и в определении специфичности поведения клеток в различных условиях. Динамическое изменение характера редокс-состояния эндотелиоцитов и механизмов его регуляции детерминирует адекватность функционирования этих клеток в кажущемся «хаосе» действующих сигналов. При этом, состояние механизмов редокс-регуляции, вероятно, позволяет эндотелиоцитам выбрать некоторые из действующих сигналов в качестве главных, тогда как остальные перевести в разряд «фона». Из изложенного можно заключить, что понимание механизмов редоксзависимой организации внутриклеточных систем сигнализации в перспективе позволит создать новый класс лекарственных

ных препаратов, способных оказывать влияние на фенотипические свойства эндотелиальных клеток кровеносных сосудов при атеросклерозе, артериальной гипертензии и других заболеваниях, поражающих сердечно-сосудистую систему.

## Литература

1. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Сходство влияния N-ацетилцистеина и предварительно перенесенного стресса на характер нарушения тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Сб. научн. трудов. - Витебск, 2000. - С.53-59.
2. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Активация системы комплемента и некоторые реакции сердечно-сосудистой системы // Терапевтический архив. - 1994. - Т.66, N 4. - С.76-82.
3. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе // Медицинские новости. - 1997. - N 11. - С.14-17.
4. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. - Витебск: ВГМУ, 1999. - 149с.
5. Abe J-i., Berk B.C. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular disease // Trends. Cardiovasc. Med. - 1998. - Vol.8. - P.59-64.
6. A gp91phox containing NADPH oxidase selectively expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall. A. Gorlach, R.P. Brandes, K. Nguyen e.a. // Circ. Res. - 2000. - Vol.87. - P.26-32.
7. Allen R.G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation // Free Radic. Biol. Med. - 2000. - Vol.28, N3. - P.463-499.
8. Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells: role of membrane-bound NADH-/NADPH-oxidases. H. Zhang, A. Schmeisser, C.D. Garlachs e.a. // Cardiovasc. Res. - 1999. - Vol.44, N 1. - P.215-222.
9. A variant of p22<sup>phox</sup>, involved in generation of reactive oxygen species in the vessel wall, is associated with progression of coronary atherosclerosis. C. Cahilly, C. M. Ballantyne, D.S. Lim e.a. // Circ. Res. - 2000. - Vol.86. - P.391-395.
10. Barford D., Jia Z., Tonks N.K. Protein tyrosine phosphatases take off. // Nat. Struct. Biol. - 1995. - Vol.2. - P.1043-1053.
11. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. M. Houston, A. Estevez, P. Chumley e.a. // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol.274, N 8. - P.4985-4994.
12. Dalton T.P., Shertzer H.G., Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 1999. - Vol.39. - P.67-101.
13. Denu J.M., Tanner K.G. Specific and reversible inactivation of protein tyrosine phosphatases by hydrogen peroxide - evidence for a sulfenic acid intermediate and implications for redox regulation // Biochemistry. - 1998. - Vol.37. - P.5633-5642.
14. Endothelial cells in physiology and the pathophysiology of vascular disorders. D.B. Cines, E.S. Polak, C.A. Buck e.a. // Blood. - 1998. - Vol.91, N 10. - 3527-3561.
15. Endothelial-derived superoxide anions in pig coronary arteries: evidence from lucigenin chemiluminescence and histochemical techniques. R.P. Brandes, M. Barton, K.M. Philippens e.a. // J. Physiol. (Lond). - 1997. - Vol.500, Pt. 2. - P.331-342.
16. Expression of a functional neutrophil-type NADPH oxidase in cultured rat coronary microvascular endothelial cells // Cardiovasc. Res. - 1999. - Vol.38. - P.256-262.
17. Finkel T. Oxygen radicals and signaling // Curr. Opin. Cell Biol. - 1997. - Vol.10. - P.248-253.
18. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. J.P. Eiserich, M. Hristova, C.E. Cross e.a. // Nature. - 1998. - Vol.391, N 6665. - P.393-397.
19. Griending K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease // Circ. Res. - 2000. - Vol.86. - P.494-501.
20. Hatada E.N., Krappmann D., Scheidereit C. NF- $\kappa$ B and the innate immune response // Curr. Opin. Immunol. - 2000. - Vol.12. - P.52-58.
21. Herrlich P., Bohmer F.D. Redox regulation of signal transduction in mammalian cells // Biochem. Pharmacol. - 2000. - Vol.59, N 1. - P.35-41.
22. Kamata H., Hirata H. Redox regulation of cellular function // Cell Signal. - 1999. - Vol.11, N 1. - P.1-14.
23. Localization of constitutively active, phagocyte-like NADPH oxidase in rabbit aortic adventitia: enhancement by angiotensin II. P.J. Pagano, J.K. Clark, M.E. Cifuentes-Pagano e.a. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - Vol.94. - P.14483-14488.
24. McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // Am. J. Med. - 2000. - Vol.108. - P.652-659.
25. Nakamura H., Nakamura K., Yodoi J. Redox regulation of cellular activation // Annu. Rev. Immunol. - 1997. - Vol.15. - P.351-369.
26. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. G.W. De Keulenaer, D.C. Chappell, N. Ishizaka e.a. // Circ. Res. - 1998. - Vol.82, N 10. - P.1094-1101.
27. Perkins N.D. The Rel/NF- $\kappa$ B family: friend and foe // TIBS. - 2000. - Vol.25. - P.434-440.



28. Raha S. Robinson B.H. Mitochondria, oxygen free radicals, and ageing // TIBS. - 2000. - Vol.25. - P.502-508.
29. Rahman I., MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases // Thorax. - 1998. - Vol.53. - P.601-612.
30. Regulatory role for a novel human thioredoxin peroxidase in NF-kappaB activation. D.-Y. Jin, H.Z. Chae, S.G. Rhee, K.-T. Jeang // J. Biol. Chem. - 1997. - Vol.272, N 49. - P.30952-30961.
31. Schmitz M.L., Baeuerle P.A. Multi-step activation on NF-kB/Rel transcription factors // Immunobiol. - 1995. - Vol.193, N 2-4. - P.116-127.
32. Schroder E., Ponting C.P. Evidence that peroxiredoxins are novel members of the thioredoxin fold superfamily // Prot. Sci. - 1998. - Vol.7. - P.2465-2468.

*Поступила 28.01.2001г.  
Принята в печать 01.03.2001г.*

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

## ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПОСЛЕ СТРЕССА И КРОВОПОТЕРИ

**БЕЛЯЕВА Л.Е., ШЕБЕКО В.И., СОЛОДКОВ А.П.**

*Витебский государственный медицинский университет,  
Кафедра патофизиологии*

**Резюме.** Цель работы – изучить влияние N-ацетилцистеина (N-АЦ) и предварительно перенесенного стресса на динамику изменения тонуса коронарных сосудов изолированного сердца в ответ на увеличение действия напряжения сдвига после острой кровопотери. Опыты выполнены на 64 крысах-самках линии Wistar, распределенных по группам: (1) контроль, (2) 6-часовой иммобилизационный стресс (ИС), (3) 2-часовая постгеморрагическая артериальная гипотензия (САД 40-50 мм рт. ст), (4) «стресс+кровопотеря».

Острая кровопотеря приводила к уменьшению величины максимального коронарного перфузионного давления (КПД) на 33,1%, по сравнению с контролем в ответ на резкое увеличение объемной скорости перфузии с 4 до 20 мл/мин. Во всех опытных группах отмечалось увеличение выраженности эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов на 1-й минуте после действия возрастающего напряжения сдвига. N-АЦ, так же, как и предварительно перенесенный стресс, предупреждал снижение максимального значения КПД после кровопотери. Кроме того, N-АЦ существенно уменьшал выраженность эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов в ответ на увеличение действующего напряжения сдвига после стресса, кровопотери и их сочетанного влияния, а также полностью блокировал реакцию увеличения содержания нитратов/нитритов в сыворотке крови всех опытных животных.

Введение N-АЦ и предварительно перенесенный стресс сходным образом изменяют функциональное состояние клеток коронарных сосудов. Одним из главных механизмов такого влияния может быть изменение редокс-состояния клеток сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** кровопотеря, стресс, N-ацетилцистеин, коронарные сосуды, редокс-состояние.

**Abstract.** The aim of the present work was to study the influence of N-acetylcysteine (NAC) and preexistent immobilization stress on the changes of coronary perfusion pressure (CPP) in response to the increase of the shear stress after acute hemorrhage. The experiments were carried out in 64 female Wistar rats divided to the following groups: (1) control; (2) 6-h immobilization stress; (3) 2-h posthemorrhagic arterial hypotension (MAP 40-50 mm Hg); (4) «stress+hemorrhage».

Acute hemorrhage resulted in the decrease of maximal CPP by 33,1% compared with the control after dramatic elevation of the volume velocity of coronary flow (from 4 to 20 ml/min). The degree of shear stress induced endothelium-